

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

792

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri RAINE

Né le 8 Juin 1904, à MORTAIN (Manche)

LA SÉROTHÉRAPIE
ANTIDIPHTHÉRIQUE

SON INFLUENCE

SUR LE PRONOSTIC DE LA DIPHTÉRIE

Président : M. TANON, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri RAINE

Né le 8 Juin 1904, à MORTAIN (Manche)

LA SÉROTHÉRAPIE
ANTIDIPHTÉRIQUE

SON INFLUENCE
SUR LE PRONOSTIC DE LA DIPHTÉRIE

Président : M TANON professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

I. — Professeurs

	MM
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHÉVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TUFINÉAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT
Clinique urologique	TERRIEN
	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANCON
Cardiologie clinique	MATHIEU
	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MCLON
	OLIVIER
	VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM	MM.
AMELINE..... Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY Pathologie médicale.	D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BENARD Henri Pathologie médicale.	DE GENNES... Pathologie médicale.
BERNARD Et... Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	GIROUD Histologie.
BOULIN Pathologie médicale.	HAGUENAU ... Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
CATHALA Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique
COSTE Pathologie médicale.	JOANNON Hygiène.
DEGNON Physique.	LABBÉ Henri.. Chimie biologique
FEY Urologie.	LACOMME Obstétrique.
FUNCK-	LANTUEJOUL.. Obstétrique.
BRENTANO Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy. Pathologie médicale
GAILLIARD Parasitologie.	LELONG Pathologie médicale.
GASTINEL Bactériologie.	



MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale

MM.

PIEDELIEVRE. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD (L.). Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.

MM

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-
 LEMAIRE Parasitologie
 PHILIBERT ... Bactériologie.

IV -- Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE. }
 AUBERTIN ... }
 BRULE }
 CHABROL }
 CHIRAY }
 FONZELOT } Clinique médicale
 DUVOIR }
 LIAN }
 VALLERY-RADOT }
 (Pasteur). }
 SEZARY }

MM.

BASSET }
 BROCC }
 CADENAT }
 GATELLIER ... }
 HEITZ-BOYER ... } Clinique chirurgicale
 MOURE }
 QUENU }
 SCHWARTZ }
 VELTER }
 ECALLE }
 GUENIOT }
 LE LORIER } Clinique obstétricale
 LEVY-SOLAL ... }
 METZGER }

Charges de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique
 EDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 PHILIBERT, agrégé. Stomatologie.
 RUPPE Microbiologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MERE

Témoignage de gratitude et d'affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Qui a bien voulu nous faire ce
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse. Hommage res-
pectueux.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR BRULE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLEMENT

LA SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

Son influence sur le pronostic de la diphtérie

INTRODUCTION

Il y a peu d'exemples dans l'histoire de la médecine qui aient une carrière aussi complexe que la sérothérapie antidiphtérique.

Apportant une chute des plus frappantes dans la courbe de la mortalité de la diphtérie elle fut considérée pendant plus d'un quart de siècle comme l'apothéose de la thérapeutique.

Ayant oublié son principe d'activité pendant cette période d'enthousiasme, on avait attendu d'elle des résultats hors des limites de son pouvoir. Aussi couverte de critique, nombre d'auteurs semblent omettre que sans avoir annulé la mortalité de la diphtérie elle a transformé son pronostic du tout au tout.

Quoique arme efficace de l'arsenal thérapeutique, le sérum ne peut dépasser son pouvoir antimicrobien et antitoxique et ne peut donc nullement s'attaquer à d'autres facteurs de pronostic.

Néanmoins, et c'est là une idée que nous essayerons de démontrer, le sérum antidiphtérique reste la thérapeutique sinon exclusive, la thérapeutique de

base de la diphtérie quelle que soit sa forme clinique, quel que soit le terrain sur lequel elle évolue.

Avant de terminer cet avant-propos, nous adressons nos sentiments de gratitude à Monsieur le Professeur TANON qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

PÉRIODE PRESÉROTHÉRAPIQUE DE LA DIPHTÉRIE

La diphtérie existait dans la plus haute antiquité.

Il semble que c'est à elle qu'il faille rattacher les épidémies d'ulcères de la gorge qu'Arétée le Cappadocien observa au II^e siècle après J.-C. en Egypte et en Syrie.

Les descriptions d'une angine maligne comparable à la diphtérie sont plutôt rares dans cette période lointaine de l'histoire. Dans les textes d'HIPPOCRATE et de GALIEN, exhumés à la Renaissance par J.-P. CRASSUS, de l'Université de Padoue (1550), on ne trouve rien de très en rapport avec la diphtérie.

Faut-il attribuer cette absence de documents concernant la diphtérie à la rareté de la maladie, à la variété des faits signalés, ou à la dénomination spéciale et à la dénomination insuffisante de l'affection? Il est difficile d'être fixé sur ce point.

De toute façon, c'est à partir du XVI^e siècle que les descriptions deviennent plus fréquentes.

C'est d'abord au XVI^e siècle l'épidémie d'angine pestilentielle en pays rhénan (publication de Sébastien FRANCK, en 1517. Pierre FOREST D'ALCKMAER, en 1565, J. WIER, en 1565).

Suivent les épidémies de « morbo sofocante » ou de « Garotillo » qui sévirent en Espagne et au Portugal aux XVI^e et XVII^e siècles. Ce sont alors la série des travaux de Luis MERCADO, sous Philippe II, qui différencie l'angine commune de l'angine spécifique ; de DE HERRERA qui signale la reproduction des membranes in situ sur les plaies et les excoriations cutanées ; de DE SOTO, de Grenade, qui parle de la contagiosité et de P.-M. DE HEREDIA qui décrit les formes hémorragiques.

Au XVII^e siècle éclatent à Naples et en Sicile des épidémies de maladies angineuses ou strangulatoires, donnant lieu à des descriptions de plus en plus détaillées sur la clinique de la diphtérie. SGAMBADI fait suivre à la maladie deux phases successives : phase d'intoxication, phase de suffocation avec formation et extension des fausses membranes. CORNEVAL décrit les épidémies de 1618 en insistant sur une manifestation commune, l'inflammation amygdalienne, la diversité des formes cliniques : forme aphteuse superficielle, indétachable, forme croûteuse, forme ulcéreuse avec perte de substance et envahissement. C'est là une étude de valeur, mais l'auteur se perd dans des explications astrologiques.

FOGLIA, en 1620, insiste sur le gonflement du cou et revendique le nom d'angine.

A. C. DE SIGUIA parlait, en 1636, à Rome, de « Morto strangulatorio », semble avoir vraiment saisi toute l'évolution de la maladie. Il indique en outre une prophylaxie presque comparable à celle des temps modernes.

A partir de ce moment, les publications abondent, comme si la diphtérie s'était généralisée, les épidémies semblant être de plus en plus fréquentes. Et on signale successivement l'épidémie de Léna, en 1718 (Wolfgang WEDEL); en Amérique du Nord, en 1735 (CODWATER COLDEN); en Irlande, en 1743; à Crémone, en 1747 (GHISI); enfin dans un pensionnat de Paris, en 1748 (CHOMEL). Mais il faut insister sur le fait que jusqu'au XIX^e siècle, la nosologie de ces multiples affections diversement désignées, était pleine d'erreurs et de lacunes. A peine entrevoit-on à cette période les liens qui rattachent le croup la maladie strangulatoire, aux angines malignes. Francis HOME, dans sa célèbre description du croup de 1765, l'ignore complètement. Seul Samuel BORDEN, en 1771, soutient l'identité de la nature des deux affections.



A cette période de descriptions éparses, sans cohésion nosologique, fait suite la période qui donne à la diphtérie son autonomie clinique.

C'est d'abord à BRETONNEAU que revient le mérite en 1826 de démontrer que toutes ces affections sont les manifestations d'une même maladie aiguë spécifique contagieuse caractérisée par la production de fausses membranes fibrineuses sur les muqueuses, particulièrement sur celles de la gorge, du nez et du larynx.

Le bacille diphtérique a son siège d'élection au ni-

veau du pharynx, des amygdales. C'est là qu'il se développe, végétant en surface, n'essaimant jamais dans la circulation générale, restant « pour ainsi dire en dehors du corps (ROUX) et c'est la toxine qu'il secrète qui va donner lieu aux manifestations locales et générales de la maladie, plus rarement sur la peau dénudée ».

La maladie qui provoque des concrétions membraniformes doit avoir son nom qui la distingue. BRETONNEAU l'appelle : diphtérie. (d ellis en grec : peau, membrane).

Mais BRETONNEAU ignorait les répercussions d'ordre général de la maladie et il en faisait une affection locale : il croyait que la diphtérie tue toujours par suffocation due à l'extension des fausses membranes du larynx (c'est pour obvier à la mort par suffocation qu'il conseille la trachéotomie). Viennent alors les travaux de TROUSSEAU (1882) qui montre que la diphtérie tout en restant pharyngée peut encore tuer par une sorte d'empoisonnement général. BRETONNEAU reconnut alors que son élève avait raison et pour que le nom de la maladie exprimât bien que son caractère virulent l'emportait sur son caractère inflammatoire, il changera le nom de diphtérie en celui de diphtérie qui lui est resté.

*
**

Ainsi la diphtérie obtient son autonomie clinique, il a fallu la période bactériologique de la fin du siècle dernier pour susciter la curiosité des chercheurs, en

vue de la découverte du germe spécifique qui engendre la maladie.

KLEBS, en 1875, et surtout LÆFFLER, en 1884, démontrèrent que la diphtérie est due à un bacille dont la caractéristique essentielle est de végéter « in situ » sur les muqueuses ou sur la peau dénudée, y provoquant la formation des fausses membranes. Ce germe ne se généralisant pas produit la mort : par les toxines qu'il élabore et qui diffusent (découvertes par ROUX et YERSIN, 1888-1890) ; par l'extension des fausses membranes et la suffocation qui s'ensuit telle que la démontre BRETONNEAU ; par l'action simultanée (mal définie encore), d'infections surajoutées (streptococciques en particulier).

Le plus important de tous les mécanismes serait l'intoxication.

*
**

C'est ainsi que vers la fin du XIX^e siècle l'histoire de la diphtérie elle-même s'est terminée. Après avoir été décrite sous de multiples noms, elle a été identifiée cliniquement par BRETONNEAU et TROUSSEAU, bactériologiquement par KLEBS et LÆFFLER qui découvrirent le germe, par ROUX et YERSIN qui mettent en évidence la toxine.

Depuis la diphtérie n'a subi que peu de modification dans sa description générale ; les travaux modernes concernant surtout les diphtéries malignes (leur étiologie, leur pathogénie).



Par contre, le traitement de la diphtérie n'était qu'à son début. Nous sommes là à la période où la sérothérapie n'était pas encore découverte, et où le traitement était essentiellement symptomatique, guidé néanmoins par des considérations d'ordre pathogénique.

Dans l'antiquité les descriptions sont pauvres en conseils thérapeutiques ; ça et là, on trouve quelques indications. Il semble que le peu d'efficacité impose aux auteurs la nécessité de les passer sous silence. On conseille les lavages de bouche ; les badigeonnages au jus de citron ; une alimentation substantielle.

Puis, comme la diphtérie passait par deux phases dans l'explication de sa nature, le traitement a suivi la même voie. BRETONNEAU considérait, comme nous l'avons vu, la diphtérie comme une maladie locale, inflammatoire, spécifique du pharynx pouvant se propager au larynx, à la trachée, aux bronches d'une part, aux fosses nasales d'autre part. Tout le danger de la maladie consistait donc dans son extension possible aux voies respiratoires supérieures et l'asphyxie consécutive. Aussi préconisait-il un traitement local énergique ayant pour but d'éteindre localement l'inflammation et l'empêcher de s'étendre ; il conseille les attouchements des fausses membranes accessibles avec de l'acide chlorhydrique, du nitrate d'Ag.

TROUSSEAU, ayant modifié les conceptions de son maître sur la diphtérie, changea aussi de méthode

thérapeutique. Pour lui, nous l'avons déjà dit, si la suffocation est une cause de mort, la diphtérie peut tuer tout en restant pharyngée, en déterminant un empoisonnement général. TROUSSEAU arrive ainsi à considérer la diphtérie, comme une maladie générale d'emblée et à regarder les fausses membranes comme une modification locale secondaire, telles les pustules de la variole.

Ainsi sous l'empire de cette conception, on abandonna le traitement local et on se borna à un traitement tonique général.

Dès la période bactériologique et avant la découverte de KLEBS et LÖFFLER, une nouvelle conception se fit jour, dont GAUCHER fut le promoteur, c'est celle qui fit de la diphtérie une maladie infectieuse, d'abord locale, devenant ensuite générale. En 1887, GAUCHER préconise une méthode de traitement qui rigoureusement comprend trois temps :

- 1° l'ablation des fausses membranes ;
- 2° l'application d'une mixture antiseptique forte, le phénol camphré ;
- 3° les lavages de la cavité bucco-pharyngée avec une solution antiseptique faible (eau boriquée ou solution phéniquée à 1/1000).

La répétition plus ou moins fréquente de ces manœuvres thérapeutiques dépendait de la gravité de la maladie. Plus tard, on remplaça le phénol camphré par le phénol sulfo-riciné, par le stérésol, mais le principe de la méthode restait le même. Mais cette méthode de GAUCHER ne pouvait s'attaquer qu'aux

fausses membranes accessibles et elle n'était d'ailleurs pas sans inconvénients.

Aussi, dès 1893, MARFAN l'abandonne en disant, dans une leçon clinique, qu'il est difficile d'enlever les fausses membranes complètement ; si on y parvient, c'est en faisant saigner la muqueuse ; les écorchures ainsi créées semblent favoriser la réinoculation et l'absorption des toxines, et qu'enfin les fausses membranes se reproduisent vite.

Telle est l'évolution des idées en matière de thérapeutique antidiphtérique jusqu'à la découverte du sérum.

Le traitement était presque inefficace.

*
**

Quelle était la fréquence de la diphtérie dans cette période présérique ?

On ne peut avoir une idée exacte là-dessus. Les observations éparses n'ont pas la valeur d'une statistique. La courbe de fréquence varie avec les périodes, les contrées, la densité des agglomérations.

« Cette morbidité, dit MARFAN, est établie par les registres où sont consignées les déclarations des maladies contagieuses. Ces déclarations ne sont universellement obligatoires que depuis peu d'années, elles n'étaient faites autrefois que dans certaines grandes villes et elles n'étaient qu'irrégulières ».

Nous verrons d'ailleurs que le sérum n'a rien changé dans la fréquence de la diphtérie, n'étant pas employé préventivement.

Il en est tout autrement du problème de la mortalité.

Il faut à ce point prendre en considération trois catégories de statistiques établies par MARFAN :

1° Celles qui donnent le nombre des morts par diphtérie pour une ville, sans se préoccuper de la fréquence ; ces indications sont vagues ;

2° Celles qui donnent le nombre des morts en rapport avec le nombre des malades pour une ville ou une agglomération.

Ces indications sont un peu plus probantes ;

3° Enfin celles qui donnent la proportion des décès dans un milieu limité toujours le même, avec le facteur temps (une année par exemple) ; c'est le cas des statistiques hospitalières, le plus probant.

*
**

Voilà maintenant quelques chiffres sur la mortalité avant le sérum :

La mortalité par diphtérie dépassait dans une ville la proportion de 30 %.

BEHRING de Berlin donne le chiffre de 35 % pour les années de 1891 à 1893.

La Société Américaine de Pédiatrie donne pour les années qui précèdent la mise en œuvre de la sérothérapie les chiffres de 30 à 40 %.

D'après les statistiques de ROUX, la mortalité dans les deux hôpitaux (Enfants malades et Trousseau) était de 50 %.

SIÉGERT donnait pour les années présériques le pourcentage de 41,5 %.

RIETSCHER donne pour la même période le chiffre de 36,47 %.

BOKAY, de Budapest, signale 912 décès sur 2.827 cas, donc 32,4 %.

Bien plus, en 1887 et en 1888, ce chiffre atteint 61 %.

*
**

En résumé donc, la période présérique est celle de l'individualisation clinique et bactériologique de la diphtérie, où le traitement est inefficace, la fréquence relativement élevée et la mortalité énorme se chiffrant par un pourcentage effroyable de 30 à 40 %, ce qui comme nous le verrons illustre remarquablement la valeur de la sérothérapie.

PÉRIODE DE DÉCOUVERTE DE LA SÉROTHERAPIE

L'idée de créer l'immunité dans les êtres vivants en leur faisant contracter la maladie dans une forme fruste est partie de la vaccination antivariolique de JENNER.

Cette découverte de JENNER reste isolée près de cent ans, et il faut arriver à PASTEUR pour que le problème de l'immunité soit abordé de nouveau.

Suivent successivement les découvertes de PASTEUR (immunisation par virus atténué), de SALMON, CHARRIN (immunisation par les toxines), de ROUX et YERSIN (toxines du bacille diphtérique), qui constituent les maillons de la chaîne, qui prépare la découverte de la sérothérapie antidiphtérique.

Carl FRANKEL, le premier, montra qu'on pouvait immuniser des cobayes contre la diphtérie en leur injectant avec ménagement de la toxine modifiée par le chauffage à 70°. BEHRING parvint à obtenir l'immunité en injectant un mélange de toxine et de trichlorure d'iode.

C'est en étudiant les conditions de cette immunité que BEHRING fit avec la collaboration de KITASATO la découverte qui devait conduire à la sérothérapie : Il se forme dans le sérum des animaux immunisés des substances qui sont la cause de l'immunité. Parmi ces

substances, il y en a une qu'ils dénommèrent antitoxine. Si on sacrifie un animal immunisé et qu'on recueille son sérum, une dose mortelle de toxine mélangée in vitro à ce sérum, perd son pouvoir pathogène et devient inactive. Si on ensemence le bacille diphtérique dans ce sérum d'animaux immunisés il y pousse assez bien, mais la culture ne renferme pas de toxines. Le sérum des animaux immunisés neutralise donc le poison in-vitro. Il le neutralise également dans l'organisme vivant où on l'introduit avant l'intoxication. Il prévient aussi bien l'infection par le microbe que l'empoisonnement avec les produits solubles. Il possède enfin la propriété de guérir un animal déjà en puissance d'infection.

La sérothérapie était née, mais elle restait encore une application de laboratoire.

Avec BOER et KESSEL, BEHRING injecte de ce sérum à des enfants atteints de diphtérie et les résultats publiés en 1892 étaient nettement favorables ; mais ces beaux travaux n'entraînèrent pas la conviction, et comme l'a écrit MARFAN : « il est difficile de prévoir quel aurait été le sort de la sérothérapie si Monsieur ROUX ne l'avait étudiée à son tour et n'avait découvert la manière de résoudre les problèmes que soulevaient les moyens pratiques de la méthode : difficulté de préparer en abondance une toxine très active et difficulté d'immuniser de petits animaux qui donnent peu de sérums ».

C'est à ROUX, en effet, que revient le grand mérite de donner à la sérothérapie une portée pratique. En

collaboration avec MARTIN, il prépara une toxine très puissante avec laquelle on immunisa les chevaux. Le sérum de ces animaux lui fournit une antitoxine active et abondante. Avec ce sérum il put appliquer le traitement nouveau. Du 1^{er} Février au 24 Juillet 1894, il avait soigné dans le service de Jules SIMON, à l'Hôpital des Enfants Malades 300 cas de diphtérie vraie avec une mortalité de 78 décès, soit 26 %, alors qu'une statistique antérieure, établie dans les mêmes conditions, donnait une mortalité de 50 %. La sérothérapie entrainait dans la pratique médicale.

★★

Voyons maintenant comment on prépare ce sérum antitoxique.

On immunise les chevaux avec des doses croissantes de toxines à l'Institut Pasteur à l'aide d'une toxine dont 1/100 de cc. tue le cobaye en 36 heures.

En Amérique, le cheval est immunisé d'abord par un mélange de toxine et de sérum antitoxique. Dès la troisième injection on vaccine à l'aide d'une toxine pure.

Actuellement, enfin les injections d'anatoxine de RAMON se sont substituées aux injections toxiques, à l'aide de cette nouvelle méthode, on obtient après sept à huit injections pratiquées en l'espace de 4 à 5 semaines, un sérum, dont la teneur moyenne en antitoxine atteint environ 500 unités au cc., chiffre équivalent à celui qu'on obtient avec la méthode classique en 5 ou 6 mois.

PROPRIETE DE CE SERUM

Il n'a aucun pouvoir sensibilisateur ni bactéricide. Il est uniquement antitoxique, et son pouvoir antitoxique est variable suivant les cas. Aussi avant l'emploi, il est indispensable de le mesurer. C'est à ERLICH que l'on doit la première définition de l'unité antitoxique : Quantité d'antitoxine capable de neutraliser 100 doses minima mortelles de toxines, la dose minima mortelle étant la quantité de toxine capable de tuer un cobaye de 250 grammes en 4 jours.

En thérapeutique humaine, il est employé avant tout à titre curatif et nous verrons la transformation qu'il a apportée dans la courbe de la mortalité par diphtérie.

On l'a essayé aussi à titre préventif : injecté à des sujets qui sont en contact avec des diphtériques, il les préserve pendant une quinzaine de jours. Il est injecté dans les salles d'enfants rougeoleux qui contractent fréquemment la diphtérie.

A côté de ce sérum antitoxique, L. MARTIN obtint un sérum antimicrobien en injectant sous la peau, dans les veines ou dans le péritoine du cheval une émulsion de bacille de LOEFFLER chauffée à 100° pendant une heure.

Ce sérum est nettement agglutinant et possède une sensibilisation spécifique.

M. MARTIN a utilisé le sérum antimicrobien dans le traitement local de la diphtérie. L'attouchement des

fausses membranes reste inefficace. Pour bien agir, le sérum doit rester en contact prolongé avec les lésions. L. MARTIN a imaginé d'incorporer le sérum à de la gomme sous forme de pastilles, que le malade garde dans sa bouche et suce presque en permanence.

*
**

Cette période de la découverte de la sérothérapie et en particulier du sérum antitoxique est immédiatement suivie de sa mise en application et les résultats immédiats dépassèrent toutes les prévisions.

Nous ne signalerons que les essais de ROUX, le promoteur de la sérothérapie. Dès les premiers essais, la mortalité baisse de 50 à 20 %, plus tard elle baisse de 15 %. En 1894, ROUX fit connaître ses résultats au Congrès de Budapest. Dès lors, on assiste à la période de la généralisation de la sérothérapie.

PÉRIODE POST-SÉROTHÉRAPIQUE

Dans cette période qui suit la découverte de ROUX jusqu'à nos jours, on a eu toute latitude pour juger de sa valeur.

Aussi après avoir donné quelques principes fondamentaux de la sérothérapie nous étudierons ses effets sur la fréquence de la mortalité de la diphtérie.

Nous verrons enfin ses insuffisances et les moyens d'y parer dans la mesure du possible.



La formule de LEREBoullet de frapper vite, fort et longtemps a gardé sa valeur jusqu'à nos jours.

Il faut frapper précocement, l'injection précoce entrave l'extension des fausses membranes et surtout atteint et neutralise la toxine circulante avant qu'elle qu'elle se soit fixée sur les parenchymes.

Il faut frapper avec des doses suffisamment fortes. Les doses usitées au début de la sérothérapie variaient entre 20 et 40 cc. MEYER ayant constaté expérimentalement la possibilité de sauver des animaux infectés de diphtérie et qui succombaient malgré la dose habituelle de sérum, en doublant ou en triplant cette dose. Les cliniciens s'enhardirent et dans les pays de

langue anglaise en particulier les doses de 20 à 40.000 unités antitoxiques, soit de 80 à 160 cc. de sérum de l'Institut Pasteur furent utilisées.

En France, dès 1909, MÉRY, WEILL-HALLÉ et PARTURIER insistaient sur l'intérêt de cette sérothérapie intensive. COMBY, BOSC la préconisèrent également et dans la période précédant la guerre de 1914 on était arrivé à faire couramment des doses de 100 cc. de sérum et plus et à atteindre parfois un total dépassant 500 cc. au cours des formes longues ou compliquées de la maladie.

Sous l'influence de recherches expérimentales de SCHICK et KADOWITZ, qui établirent la dose maxima de sérum au-delà de laquelle on ne peut escompter une amélioration, ils fixèrent la dose à 500 unités par kilos. Une réaction se dessina contre les grosses doses. Cependant depuis LEREBoullet a pu démontrer la valeur des fortes doses pour abaisser la mortalité des formes malignes et pour éviter les complications.

Enfin la sérothérapie doit être prolongée car le bacille continue pendant plus ou moins longtemps à pululer localement sécrétant sa toxine.

Il nous a semblé indispensable de rappeler ces principes fondamentaux de la sérothérapie, car si on ne les suivait pas il manquerait le critère le plus important pour la juger.

*
**

Quelle a été l'influence de la sérothérapie sur la *courbe de fréquence* ?

Nous avons vu que l'on ne peut avoir des notions précises sur la fréquence, que sur les registres des dé-

clarations. Deux notions peuvent en être déduites :

La première est que la diphtérie procède par épidémies successives. Tout à coup la fréquence prend une marche ascendante, en deux ou trois ans elle atteint son maximum, puis la chute se fait progressivement et moins rapidement que l'ascension ; la courbe descendue au minimum reste stationnaire jusqu'à ce qu'une nouvelle ascension recommence avec une nouvelle épidémie.

En second lieu, les statistiques permettent de constater que le *sérum n'a pas eu d'influence appréciable sur la morbidité générale de la diphtérie*, ni sur le retour des épidémies. Et c'est là un fait essentiel : la sérothérapie n'étant employée qu'à titre curatif ; à titre préventif ses indications sont restreintes, comme nous l'avons vu elle fournit une immunité assez immédiate mais de très courte durée.

Les temps modernes ont cherché à suppléer à cette insuffisance par d'autres moyens ; nous faisons allusion à la vaccination, nous aurons à y revenir.

*
**

Quel a été l'effet de la sérothérapie sur *la mortalité de la diphtérie* ?

Il nous est malheureusement très difficile d'étudier l'influence qu'a pu avoir la sérothérapie sur la mortalité, étant donné qu'avant 1906, on était dans l'imprécision des causes de décès, la déclaration obligatoire des maladies infectieuses n'existant pas, et pour me-

surer tous les bienfaits d'une découverte comme celle de ROUX, il nous faudrait des statistiques précises.

Pour la période qui précède 1893, il faudra nous borner aux statistiques publiées par la municipalité de Paris.

De 1884 à 1887, on relève d'après une statistique publiée par M. Marcel MAIGNE (*Presse Médicale*, 14 octobre 1936), moyenne de 1.680 morts par an de diphtérie soit un coefficient de 74,3 pour 100.000 habitants.

De 1884 à 1893, c'est-à-dire dans la période qui a juste précédé l'emploi du traitement sérothérapique contre les maladies diphtériques le nombre annuel diminue un peu, soit 1.480 décès pour 100.000 habitants.

De 1894 à 1913, on enregistre alors une diminution inespérée de 88 % de cette cause de mort, ce qui a permis de conserver alors annuellement pour une ville comme Paris, près de 1.900 existences dont la presque totalité était des enfants.

D'une manière plus générale, en ne nous bornant pas aux statistiques d'une seule capitale, voici d'après une grande enquête instituée par la Société Américaine de Pédiatrie en 1896 a donné les résultats suivants :

1° Depuis l'emploi du sérum, 1.794 cas de diphtérie observés dans 114 villes différentes ont donné 713 décès, soit 12,3 %, au lieu de la proportion de 30 à 40 %, admise comme règle avant le sérum.

2° Si l'on retranche 218 cas relatifs à des malades injectés à la dernière extrémité, la mortalité tombe à 8,8 %.

3° La mortalité est de 4,8 % si l'injection est faite dans les trois premiers jours ; elle est de 27 % si elle est faite après le troisième jour.

D'après BEHRING la mortalité tombe de 35 % à 21 % en 1893 et 14,9 % en 1894.

D'après les statistiques dressées par ROUX avant l'emploi du sérum dans les deux grands hôpitaux d'enfants, l'Hôpital des Enfants Malades et l'Hôpital Trousseau, la mortalité par diphtérie dépassait 50 %, dès qu'on commença à employer le sérum elle tomba brusquement à 24 % et elle s'améliora par la suite.

Voici les statistiques de l'Hôpital des Enfants Malades, pavillon de la diphtérie :

		globale % Mortalité	réduite (1) Mortalité
Sevestre	1894.....	21.68	
	1895.....	15.14	9.55
	1896.....	16.98	12.69
	1897.....	17.40	10.80
	1898.....	17.80	12.94
	1899.....	20.24	13.78
	1900.....	22.18	15.25
Marfan	1901-1902	20.79	11.49
	1902-1903	15.8	11.1
	1903-1904	14.2	9.

(1) Mortalité calculée en enlevant du chiffre des entrants et du chiffre des décès tous les malades qui sont morts moins de 24 heures après l'admission et sur lesquels le sérum n'a pas eu d'influence.

Hôpital Trousseau, pavillon de la diphtérie
(Service du Docteur LESNE)

		Nombre de Décès	Mortalité globale
1924	198	13	7,06
1925	204	19	9,31
1926	283	34	12,04
1927	267	29	10,18
1928	224	18	8,12
1929	193	19	10,31
1930	295	43	14,80
1931	246	29	12,23
1932	208	26	12,44

A Bruxelles de 1925 à 1929 la mortalité est de 9,5 %, elle monte ensuite dans les années de 1929-1930 à 12,6 %.

A Vienne, d'après les statistiques du Docteur LISCHINSKY :

1903	9,12 %
1927-28	7,88 %
1931	6 %
1932	6,62 %

Avant la sérothérapie la plus forte mortalité par diphtérie était sur 100.000 habitants :

pour Berlin en 1883	200 décès
pour Paris en 1882	100 décès

Depuis la sérothérapie la plus forte mortalité était de 27,7 pendant l'épidémie de 1901-1902 et c'est tout à fait exceptionnel ; le minimum observé est de 6,4 pour 100.000 habitants au Havre en 1908.

A l'Hôpital Pasteur de 1900 à 1919, 1.624 malades avec 133 décès soit 8,18 % de mortalité.

D'une façon générale dans les Hôpitaux la mortalité globale est de 10 à 15 %.

Voici donc le magnifique résultat du sérum curatif qui a été pour l'humanité tout entière une arme efficace dans la sauvegarde efficace des jeunes enfants.

**

Par contre sur la *fréquence* de la diphtérie, la sérothérapie n'a eu pour ainsi dire aucun effet.

Les recherches se sont alors dirigées vers un autre but et aboutirent à la découverte de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de RAMON avec triage des sujets réceptifs par la réaction de SCHICK.

Bien qu'il soit difficile de juger actuellement le rôle que va jouer la vaccination par l'anatoxine, il est d'ores et déjà permis de penser que ce vaccin préventif va réduire la morbidité, et que de plus, il va influencer à nouveau favorablement sur la mortalité. Celle-ci qui depuis 1913 avait conservé une certaine stabilité, semble régresser. Actuellement les dernières statistiques montrent qu'une nouvelle emprise vient d'être réalisée sur la maladie et cette amélioration est due à l'anatoxine de RAMON.

Il faut espérer que ces deux découvertes, sérum et anatoxine, pourront amener la disparition de cette maladie infectieuse de même que la vaccination Jennerienne le fait avec la variole.

Bien que l'effet de la sérothérapie ait été indéniable, bien qu'on ait assisté à une chute presque

verticale de la courbe on s'est aperçu néanmoins que souvent malgré le sérum, cette courbe décrivait des recrudescences fâcheuses et on a essayé d'en trouver l'explication.

La diphtérie bénigne, pendant une longue période après la découverte du sérum, est devenue maligne ces dernières années, particulièrement pendant certaines périodes ou certaines épidémies.

MARFAN remarque une recrudescence de la mortalité de 1900 à 1902 et en cherche la cause. Il l'attribue à la fréquence des angines malignes, au nombre de croups nécessitant une intervention, à la fréquence de la broncho-pneumonie, au traitement employé.

D'après ces mêmes statistiques, les angines malignes déterminent la mort dans la moitié des cas. Le tableau suivant montre dans quelle proportion elles sont entrées dans le chiffre de la mortalité globale des trois dernières années. Il met en lumière leur influence proportionnelle parmi les facteurs de cette mortalité.

	1901-1902	1902-1903	1903-1904
Mortalité globale	12 %	15 %	14,16 %
Mortalité réduite	12,3 %	11,3 %	9 %
Sur 100 décès			
les angines malignes..	37	24	18
en ont déterminé			

La mortalité dépend donc avant tout de la fréquence des angines malignes.

Quelles que soient les modalités d'administration et les doses totales utilisées, la sérothérapie présente, dans ces cas, une très forte proportion d'échecs.

En 1930, Armand DELLILE a constaté 11 décès sur 12 cas d'angines malignes.

MARQUEZY en 1931 a eu 18 morts sur 18 cas hyper-toxiques, et GRENET et DELARUE, en 1932, ont eu une mortalité de 60 %.

A l'étranger BRUGSEH indique une mortalité de 50 % et Fr. MEYER évalue la mortalité de 50 et 66 %.

En dehors de la malignité de la diphtérie, d'autres facteurs ont été discutés pour retrouver la cause de la recrudescence de la mortalité :

a) L'insuffisance du sérum a été un des premiers facteurs discutés. On connaît la discussion qui a porté sur la valeur comparative de tel ou tel sérum ; aussi a-t-on cherché à modifier la technique (remplacer les cultures vivantes par des cultures filtrées, association de sérum antitoxique avec le sérum antimicrobien). Mais il semble que ce facteur joue un rôle peu important dans la mortalité de la diphtérie, car on s'est aperçu que dans les mêmes nations les statistiques démontrent que le même sérum donne des résultats différents, tandis que dans des nations différentes, des sérums différents donnent les mêmes résultats.

b) Plus important semble être le facteur d'aggravation des épidémies par exagération de la virulence du germe.

DEBRÉ et RAMON ont insisté là-dessus : exagération du pouvoir pathogène essentiel du bacille diphtérique. RIETSCHER insiste sur le fait que l'on ne saurait contester que la diphtérie subit des variations, conséquence du « génie épidémique », que pendant certaines pé-

riodes la diphtérie est maligne pour redevenir ultérieurement bénigne, que les atteintes du larynx sont parfois fréquentes, parfois rares, à ce sujet on remarque que la découverte du sérum a coïncidé avec un caractère plus bénin que de nos jours.

c) La date de l'institution du traitement correct, constitue à côté du pouvoir pathogène du bacille, le facteur déterminant essentiel de l'évolution de la maladie. D'après SCHICK, seule la toxine élaborée dans les six dernières heures peut être neutralisée.

d) De même les associations microbiennes sont un facteur d'aggravation. L'association non seulement avec la scarlatine et la rougeole, mais encore avec la fièvre typhoïde et la varicelle donneraient une mortalité de 60 %.

e) La déficience du terrain est aussi un facteur de mortalité dont il faut tenir compte dans une certaine mesure, car si, en face de l'extraordinaire élévation du pouvoir pathogène des bacilles le terrain ne joue qu'un rôle secondaire, ce dernier n'est toutefois pas négligeable.

Il faut être très circonspect dans tous les cas de débilité générale, qu'il s'agisse de maladie antérieure, d'une alimentation insuffisante ou de facteurs hygiéniques défectueux.

A ce sujet on a insisté sur plusieurs notions :

a) Dans les villes fréquences relativement plus grandes des formes malignes que dans les campagnes.

b) Défaillance de l'immunité antitoxique naturelle.

c) Chez les vaccinés, dans 5 % des cas, gravité

de la diphtérie, car elle passe inaperçue, parfois même chez des vaccinés terrain déficient avec SCHICK positif.

d) Le mode d'emploi du sérum semble un facteur important dans les échecs de la sérothérapie. Nous ne reviendrons pas sur les notions qui ont trait à la posologie de la sérothérapie.

**

De toute cette discussion il faut retenir que la sérothérapie antidiphtérique garde toute sa valeur pour abaisser la mortalité de la maladie. Si celle-ci a subi quelque recrudescence, c'est surtout parce qu'on a mal suivi les principes fondamentaux de la sérothérapie ou qu'on a été en présence de diphtérie maligne.

Tout le monde est d'accord à l'heure actuelle sur l'inefficacité de la sérothérapie dans ces cas lorsqu'elle est appliquée d'une façon exclusive.

Mais malgré tous les nombreux reproches qu'on lui a adressé, particulièrement en Allemagne, où se dessina pendant quelque temps un fort courant hostile à la sérothérapie, celle-ci reste encore actuellement la pierre de touche du traitement de la diphtérie maligne. Il ne peut se concevoir sans elle. Et de nos jours on ne s'est attaché qu'à préciser la thérapeutique adjuvante qui améliorerait tant soit peu la mortalité par diphtérie maligne et on insiste depuis quelque temps sur la valeur des doses massives de sérum auxquelles on associe le repos prolongé au lit, les tonicardiaques et la strychnine .

CONCLUSIONS

I. — La découverte par ROUX de la sérothérapie antidiphtérique est une des plus marquantes de la fin du siècle dernier.

II. — La sérothérapie antidiphtérique a changé du tout au tout le pronostic de la diphtérie.

La mortalité variant de 30 à 60 % avant l'emploi du sérum tombe au-dessous de 15 %.

III. — Les recrudescences de cette mortalité sans atteindre les chiffres antérieurs à la sérothérapie ont inquiété l'esprit des cliniciens.

IV. — Il semble qu'on ne puisse pas incriminer la qualité du sérum, car fait essentiel, on s'est aperçu que le même sérum pouvait donner des résultats différents selon la période, dans une même nation ; et que par contre des sérums différents, dans des nations différentes, donnaient des résultats identiques.

V. — Il est incontestable que le terrain doit jouer un rôle important dans certaines aggravations insolites des épidémies de diphtérie.

VI. — Les principes fondamentaux de la sérothéra-

pie doivent être strictement suivis ; tout défaut de technique et de posologie enlève un critère sûr pour juger l'effet du sérum.

VII. — Mais il semble que le facteur le plus important dans l'accroissement insolite de la mortalité doit être cherché dans la fréquence des diphtéries malignes, sur lesquelles la sérothérapie exclusive ne suffit jamais, les thérapeutiques adjuvantes sont indispensables.

VIII. — Enfin la sérothérapie n'a aucun effet sur la fréquence de la diphtérie, car son emploi à titre préventif a démontré qu'elle engendre une immunité immédiate mais de courte durée Aussi ne l'emploie-t-on à ce titre que chez des sujets devant rester en contact avec des diphtériques ou chez les rougeoleux à SCHICK positif.

Pour obtenir une immunité durable on aura recours à la vaccination par l'anatoxine.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABT (G.). — Le titre antitoxique et la valeur thérapeutique des sérums antidiphtériques. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, Paris 1922, XX, 305-353.
- AROMA (A.). — La sieroterapia antidifterica. *Polichimico*, XXXV, 1928. (*Sez-Prat*, p. 698).
- AVIRAGNET, WEILL-HALLE (E.-C.). — Sérothérapie de la diphtérie. (*Traité de Médecine Roger, Vidal, Teissier*, fasc. II, pp. 852-853).
- BALLET. — Controverses actuelles sur le sérum antidiphtériques. (*Gaz. Méd. de Nantes*, 1^{er} août 1932, N° 15, 45^e année).
- BAUL. — Traitement sérique de la diphtérie. *Münch. ined. Wehschr*, 25 avril 1935, p. 658.
- VON BORMANN. — Traitement de la diphtérie maligne. Action du sérum antidiphtérique. *Méd. Klinisch*, 1933, p. 44.
- BOUCHET. — Traitement de la diphtérie par les injections massives de sérum. (*Thèse de Paris*, 1920).
- Traitement de la diphtérie par les injections massives de sérum. (*Thèse*, 1920).
- CAPITAN. — La sérothérapie intensive de la diphtérie. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 1922).
- CASSOUTE. — La séro-résistance de certaines diphtéries actuelles. (*Le Sud médical et chirurgical*, 63^e année, 1931, p. 570).
- CHOLAPINA (K.). — Zur Frage der Flockungs avidität des anti-diphtherieserums. (*Zeitschr. f. Immun. Forsch*, LVI, 1928, p. 75).

- DEBAILHM. — Contribution à l'étude de la sérothérapie. (*Thèse*, Lille, 1929).
- DELAILLON (Paul). — Contribution à l'étude de la sérothérapie antidiphtérique. (*Thèse*, 1929).
- DEBRÉ (Robert), RAMON (G.) et BERNARD (Jean). — La sérothérapie antidiphtérique. (*Gazette médicale de France et des Pays de langue française*, 15 juin 1932, n° 12).
- DEBRÉ (Robert), RAMON (G.) et BERNARD (J.). — Le sérum anrifiphtérique et son action thérapeutique. Etude expérimentale, déduction pratique. (*Journal de Médecine de Paris*, n° 18, 3 mai 1934).
- DUBREUIL-CHAMBARDEL. — Des sérums thérapeutiques épuisés. (*Thèse*, 1925).
- FERREY. — Peut-on compter sur le sérum de Roux pour guérir la diphtérie ? (*Actualité Médico-Chirurgicale*, Décembre 1931).
- FEYSSANDIER. — Recherches sur la valeur prophylactique et thérapeutique du sérum antidiphtérique vis-à-vis de l'infection diphtérique; expérience chez le cobaye. (*Thèse*, 1933-1934).
- HALLE (J.). — Enquête sur la sérothérapie antidiphtérique. Le sérum de l'Institut Pasteur a-t-il perdu de son efficacité ? (*La Périatrie pratique*, n° 22, 3 Août 1931).
- LAMOIS P.-F. — Les applications du sérum de Roux dans un service de médecine. (*Presse médicale Belge*, Bruxelles, 1909, LX I, 777-794).
- LEREBoulLET. — La pratique de la sérothérapie antidiphtérique. (*Monde Médical*, I, 15 Janvier 1923).
- LESNÉ. — Diphtéries malignes et sérothérapie. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 15, 11 Mai 1931, p. 680).
- LIGNÈRES (J.). — Contribution à l'étude des causes de l'insuffisante activité du sérum antidiphtérique. (*Bull. de l'Académie de Médecine*, n° 40, Séance du 16 Déc. 1930, p. 698).

- MARFAM. — La diphtérie, 1906.
- MORHRARDE. — De l'utilité du sérum antidiphtérique dans la diphtérie. (*La Vie médicale*, 10 Avril 1935, n° 7, p. 313).
- MOURNIER. — La sérothérapie suivant les formes cliniques de l'angine diphtérique. (*Thèse*, 1930).
- POINSO (E.). — Le traitement sérothérapique de la diphtérie maligne. (*Provence médicale*, n° 39, 15 Décembre 1934).
- POREZ (E.). — Le sérum antidiphtérique français a-t-il ou non perdu son efficacité ? (*Presse médicale d'Egypte*, n° 288, 15 Septembre 1931).
- ROUGEL (D.). — Le sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose. Etude thérapeutique et biochimique. (*Thèse*, Paris, 1934).
- SCHMUTZ. — La régression de la diphtérie dans le département du Bas-Rhin, depuis le sérum de Roux. (*Société Médicale du Bas-Rhin*, Strasbourg médical, 25 Janvier 1935, n° 3).
- SCHWARTZ. — La sérothérapie antidiphtérique actuelle. (*Le Médecin d'Alsace-Lorraine*, 6 Juillet 1927).
- La sérothérapie antidiphtérique actuelle. (*Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, 16 Juillet 1927).
- WEILL-HALLÉ. — 25 années de sérothérapie antidiphtérique. (*Office international d'Hygiène publique*, Nov. 1919, p. 1220).
- La pratique actuelle de la sérothérapie antidiphtérique. (*Scalpel*, 11 Février 1922, p. 132).
- ZAYDIM. — Posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie. Etude clinique. Essais expérimental. (*Thèse*, 1934).

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Période présérothérapique de la diphtérie	11
Période de découverte de la sérothérapie	21
Propriété de ce sérum	24
Période post-sérothérapique	27
Conclusions	39
Bibliographie	41

